

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1920

THESE

N°

92

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

SUR L'EMPLOI EN CHIRURGIE

DE

L'UROTROPINE

PAR INJECTIONS INTRA-VEINEUSES

PAR

JOSEPH BEAUD

Externe des Hôpitaux

Président : M. P. CARNOT, Professeur

PARIS

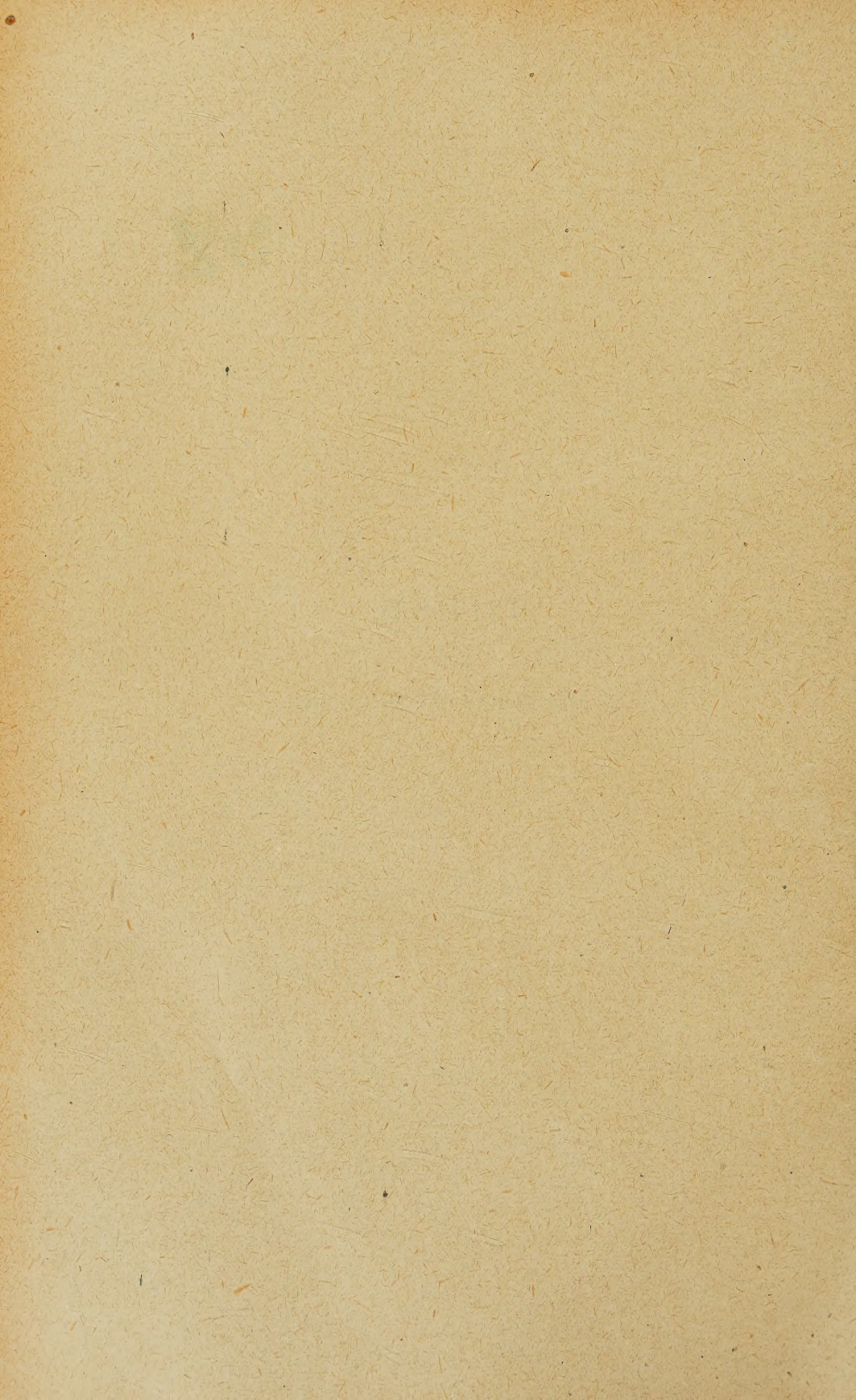
AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1920

92

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE



ANNÉE 1920

THESE

N°.....

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

SUR L'EMPLOI EN CHIRURGIE

DE

L'UROTROPINE

PAR INJECTIONS INTRA-VEINEUSES

PAR

JOSEPH BEAUD

Externe des Hôpitaux



Président : M. P. CARNOT, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

—
1920

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN : M. ROGER

Professeurs..... MM.

Anatomie.....	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale.....	CUNEO
Physiologie.....	CH. RICHET
Physique médicale.....	André BROCA.
Chimie organique et chimie générale.....	DESGREZ
Bactériologie.....	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générale.....	MARCEL LABBE
Pathologie médicale.....	RENON
Pathologie chirurgicale.....	LECENE.
Anatomie pathologique.....	LETULLE
Histologie.....	PRENANT
Opérations et appareils.....	DUVAL
Pharmacologie et matière médicale.....	POUCHET
Thérapeutique.....	CARNOT
Hygiène.....	BERNARD
Médecine légale.....	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée.....	ROGER
	ACHARD
Clinique médicale.....	WIDAL
	GILBERT
	CHAUFFARD
	MARFAN
	NOBECOURT
	DUPRE
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance.....	JEANSELME
Clinique des maladies des enfants.....	PIERRE MARIE
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	TEISSIER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	DELBERT
Clinique des maladies du système nerveux.....	LEJARS
Clinique des maladies contagieuses.....	HARTMANN
	GOSSET
Clinique chirurgicale.....	DE LAPERSONNE
	LEGUEU
Clinique ophtalmologique.....	BAR
Clinique des maladies des voies urinaires.....	COUVELAIRE
	BRINDEAU
Clinique d'accouchement.....	J. L. FAURE
	AUGUSTE BROCA
Clinique gynécologique.....	VAQUEZ
Clinique chirurgicale infantile.....	SEBILEAU
Clinique thérapeutique.....	
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI	DUVOIR	LARDENNOIS	RATHERY
ALGLAVE	FIESSINGER	LE LORIER	RETTIERER
BASSET	GARNIER	LEMIERRE	RIBIERRE
BAUDOIN	GOUGEROT	LEQUEUX	RICHAUD
BLANCHETIÈRE	GREGOIRE	LEREBOULLET	ROUSSY
BRANCA	GUENIOT	LERI	ROUVIERE
CAMUS	GUILLAIN	LEVY-SOLAL	SCHWARTZ (A)
CHAMPY	GUILLEMINOT	MATHIEU	TANON
CHEVASSU	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHIRAY	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CLERC	LABBE (HENRI)	MULON	VILLARET
DEBRE	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DESMARET	LANGLOIS	PHILIBERT	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A LA MÉMOIRE DE MON ONCLE

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE JEAN

Tombé pour la Patrie

A MA MÈRE

*J'offre ce modeste témoignage de
reconnaissante affection.*

A MES SŒURS ET A MES FRÈRES

A MES PARENTS, A MES AMIS

A M. LE PROFESSEUR PAUL CARNOT

*Je renouvelle l'assurance de ma vive
gratitude pour l'honneur qu'il
m'a fait en acceptant de présider
à la soutenance de cette thèse.*

Depuis plus de vingt-cinq ans, on utilise l'urotropine en thérapeutique. Les médecins ont été naturellement les premiers à l'accueillir. Il faut arriver en 1908, pour voir un chirurgien, Cushing, l'employer d'une façon systématique avant et après toute opération qui intéresse les centres nerveux. A dire vrai, son emploi avait déjà paru justifié, comme temps préopératoire, en vue de stériliser les voies urinaires et les voies biliaires : mais il s'agissait d'indications théoriques.

Dès que MM. Lœper et Grosdidier eurent mis en évidence les avantages de l'emploi de l'urotropine en injection intra-veineuse, H. P. Achard, eut l'idée d'appliquer cette méthode au traitement des complications infectieuses survenues chez quelques blessés de guerre. Il nous a paru intéressant de prolonger cette expérience et de contrôler les bénéfices que le chirurgien pourrait en tirer : ce sont nos résultats que nous nous proposons d'exposer ici.

Nous rappellerons d'abord les origines de l'urotropine. Ses propriétés physiques et chimiques. Ses indications thérapeutiques, ses modes d'emploi. Dans le quatrième chapitre nous donnerons nos observations ; après la discussion, nous poserons nos conclusions.

Historique

L'hexaméthylène tétramine ou urotropine, possède un autre nom, français celui-là, formine.

Trois dates sont à retenir dans la carrière déjà longue de ce médicament : 1860, 1894, 1908.

1860, c'est l'année de sa découverte qui est due à Butlerow. En dehors de son intérêt historique, cette date n'en présente pas d'autres ; pendant 34 ans, en effet, la découverte de Butlerow restera sans application pratique ; l'urotropine ne reçoit réellement droit de cité dans le domaine thérapeutique qu'en 1894, date où un médecin français, Bardet, et un médecin allemand, Nicolaïer, se disputent l'honneur de l'avoir révélée au public médical.

Sans prendre position dans une querelle de priorité déjà lointaine, nous ne pouvons manquer d'être sensible à la protestation que Bardet a fait entendre à la Société Médicale des Hôpitaux et aux témoignages qu'elle a recueillis.

Quoi qu'il en soit, disons que c'est à l'initiative simultanée de Bardet et de Nicolaïer que nous devons l'entrée en lice de l'urotropine, comme médicament, dès 1894.

Bardet annonce que ce médicament dissout l'acide urique et il le propose dans le traitement de la lithiase rénale et de la goutte.

De son côté, Nicolaïer a mis en évidence d'autres caractères intéressants ; par de nombreuses expériences, il établit son pouvoir antiseptique, son degré de toxicité très faible ; il contrôle son élimination constante et rapide dans l'urine ; en conséquence, il le recommande comme un antiseptique urinaire efficace.

Dix ans plus tard, dans une analyse complète des nombreux travaux que ces premières recherches ont suscitées, Guiard résumera ses impressions en ces termes : « Il serait difficile, je crois, de trouver, dans la pharmacopée, un autre médicament dont la vogue ait été plus rapide, plus forte, plus universelle, et, j'ose ajouter plus légitimé, que celle de l'urotropine ». Nous avons retenu cette citation qui montre bien l'accueil enthousiaste fait au nouveau produit.

Ainsi, dès les premières études qui la concernent, deux propriétés essentielles ont défini l'urotropine au point de vue expérimental : c'est un antiseptique urinaire très peu toxique. Le pouvoir de dissoudre l'acide urique lui est plus contesté généralement ; par contre, on admet qu'elle s'oppose d'une façon très efficace à la précipitation des phosphates et qu'elle augmente dans une proportion relativement élevée la diurèse.

Telles sont les acquisitions faites de 1894 à 1908.

A ce moment, Crowe, poursuivant les expériences antérieures qui avaient établi que, peu après son ingestion, l'urotropine se retrouve dans le sang, en nature pour Nicolaïer, décomposée en ses deux constituants (Casper), Crowe montre que l'élimination du médicament se fait non seulement dans l'urine, mais aussi dans la bile et le suc pancréatique. MM. Chauffard et Grigant, après avoir confirmé les expériences de Crowe, reprennent pour leur compte l'hypothèse émise par Czynianski, dès 1902, sur le mécanisme de l'action antiseptique du médicament, à savoir : l'urotropine est antiseptique par elle-même, et pour expliquer son action il n'est pas nécessaire de faire intervenir une mutation chimique en faveur de ses deux constituants : l'aldéhyde formique et l'ammoniaque. M. Chauffard a marqué cette nouvelle phase dans la définition qu'il donne de l'urotropine « le plus diffusif et le plus actif des antiseptiques glandulaires internes ».

Mais peu après les travaux de Crowe, son maître, Cushing, déclare qu'il s'agit d'un phénomène plus général encore, que l'urotropine est un médicament doté d'une diffusibilité telle, que véhiculé par le sang, il se répand dans toutes les humeurs de l'organisme et il le met en évidence dans le liquide céphalo-rachidien ; plus tard, Crowe le retrouve dans la salive ; enfin, Vignes contrôle son élimination dans le lait. Dès lors, la définition du médicament urotropine est complète : ébauchée seulement dans une laborieuse période de recherches, l'urotropine

est, en définitive, mieux qu'un antiseptique urinaire ; mieux encore qu'un antiseptique glandulaire ; c'est un antiseptique général suivant l'heureuse expression dont s'est servi M. Netter pour la désigner et en recommander l'emploi (dans le traitement de l'encéphalite léthargique).

Propriétés Physiques et Chimiques

L'urotropine est un corps incolore, transparent, qui cristallise en rhomboédres ou prismes à six faces, très brillants ; très stable, il se conserve indéfiniment à l'abri de l'humidité ; il est inodore ; il est très soluble dans l'eau (81,3 %) à la température ordinaire ; sa solution aqueuse est légèrement alcaline au papier tournesol, elle présente un goût sucré, puis un peu amer. Les acides surtout à chaud, le décomposent en formol et ammoniacque ; il s'unit à eux pour constituer des sels et à d'autres corps, notamment au brome, avec lequel il donne une réaction caractéristique. (Le mélange d'urines contenant de l'urotropine avec de l'eau bromée au 1/10° produit un précipité orange.)

Butlerow l'obtient en faisant passer un courant de gaz ammoniacque sur de la poudre de trioxyméthylène ; Hofmann, en faisant passer un courant de vapeurs de formol dans de l'ammoniacque concentrée ; Trillat, collaborateur de Bardet, en faisant agir de l'ammoniacque sur le méthanal ou aldéhyde formique.

On peut donc admettre avec Guiard que l'hexamé-

thylène tétramine est une combinaison d'aldéhyde formique et d'ammoniaque.

Enfin, il n'est peut-être pas inutile de rappeler ici que l'urotropine, en dehors de toute hypothèse sur sa constitution chimique, est un puissant antiseptique. D'après Czynianski, une solution d'urotropine à 0,50 % « possède une action bactéricide qui la place, comme activité, entre l'acide phénique et le sublimé » (Chauffard.

Ses indications

L'emploi de l'urotropine a d'abord été purement médical ; réservé, en premier lieu, au traitement des affections urinaires et des manifestations urinaires dans quelques affections générales, après les travaux de Crowe, il sera préconisé dans celui des affections hépatiques, les méningites et les maladies du système nerveux central. C'est dire du même coup que l'urotropine n'est pas le médicament spécifique d'une affection déterminée ni d'une infection due à tel ou tel microbe. De ci, de là, on a peut-être cherché à réaliser cet espoir : on a dit, par exemple, que l'urotropine exerçait son action antiseptique plus particulièrement sur certaines espèces microbiennes, on a même précisé sur le bacille d'Eberth ; mais l'expérience a été prompte à interdire toute avance dans ce sens. Il faut donc se contenter de considérer l'urotropine comme un médicament adjuvant, capable de rendre des services dans une foule d'affections des divers appareils, et à ce titre, nous allons voir quelles indications elle a reçues.

APPAREIL URINAIRE.

Ce sont les premières en date : on les a considérées longtemps comme les plus importantes sinon comme les seules. Toutes ont trait à des maladies plus ou moins nettement caractérisées de l'appareil urinaire avec infection primitive ou secondaire.

On distingue : *a)* les cystites : cystites des prostatiques des rétrécis, des paralytiques et des rétentionnistes en général ; cystites et uréthro-cystites blennorrhagiques ; cystites sans cause déterminée mais avec urines ammoniacales et fétides ou dues à des microbes spéciaux : colibacilles, bacillus lactis aerogenes, bacille pyocyanique ; cystites consécutives à un cathétérisme séptique.

Deux contre-indications à signaler : la cystite tuberculeuse et la cystite suraiguë.

b) les accidents infectieux qui surviennent chez les calculeux.

c) les néphrites et les pyélonéphrites.

d) les bactériuries.

Indépendamment de ces indications qui relèvent de la seule propriété antiseptique du médicament, on peut discuter son emploi dans la Goutte et la Lithiase urinaire, ainsi que dans des maladies nerveuses, comme la neurasthénie, ou des affections des voies urinaires s'accompagnant de phosphaturie.

FOIE ET VOIES BILIAIRES.

Aux deux indications données par Crowe,

- a) Cholecystites aiguës ;
- b) stérilisation préopératoire des vésicules infectées, qu'il juge « excellentes » M. Chauffard ajoute les deux suivantes :

c) Angiocholites aiguës ou subaiguës d'origine lithiasique ou non ;

d) Infections aiguës du parenchyme hépatique dans les cas où l'on soupçonne l'imminence ou le début d'un abcès hépatique.

APPAREIL PULMONAIRE.

En 1907, Royet a proposé de substituer l'urotropine aux sels ammoniacaux dans le traitement des affections pulmonaires et des voies aériennes supérieures. A cela, il reconnaissait trois avantages : l'urotropine n'a pas de saveur ni d'odeur ; c'est un médicament parfaitement défini au point de vue clinique ; enfin c'est un diurétique. Mais la tentative de Royet est restée isolée.

MM. Triboulet, Lévy, ont traité des bronchio-pneumonies très graves par la méthode des injections sous-cutanées d'urotropine, avec des résultats encourageants.

MM. Lœper et Grosdidier se servent de l'urotropine en injection intra-veineuse, dans la pneumonie, la broncho-pneumonie, la pleurésie séro-fibrineuse.

Dans ce dernier cas, la médication se montre résolutive de l'épanchement, diurétique, antithermique, grâce à une élimination plus rapide des produits toxiques par le rein.

AFFECTIONS NERVEUSES.

Dès 1910, M. Netter élargissant une indication posée par Cushing qui se servait déjà de l'urotropine dans le traitement des méningites suppurées, et à titre préventif, comme premier acte de toute opération devant porter sur l'encéphale, préconise son emploi dans le traitement des poliomylélites et des méningites aiguës diverses.

C'est M. Netter aussi qui la recommande dès l'identification de l'encéphalite léthargique comme le bactéricide général le plus apte à être mis en œuvre en attendant que nous soyions dotés d'une médication spécifique. Son avis n'a sans doute pas réuni tous les suffrages ; nous aurons l'occasion de montrer, néanmoins, qu'il fut adopté par beaucoup d'auteurs et qu'il en est, parmi eux, qui assurent s'être très bien trouvés de l'avoir suivi.

MALADIES GÉNÉRALES INFECTIEUSES.

Fièvre typhoïde.

On y avait songé de bonne heure. Dès 1890, Konjajeff et Nunnang attirent l'attention des médecins sur la présence du bacille d'Eberth dans l'urine des convalescents et sur la longue persistance de cette

bacillurie. Petruschky insiste sur le danger de propagation de la maladie par la contamination possible des cours d'eau. En 1899, Richardson signale l'efficacité du traitement urotropinique et en précise les règles d'après la date d'apparition de la bacillurie ; toutes les phases de ce problème sont reprises une à une par de nombreux auteurs et ce n'est guère qu'en 1902 que les premières contestations s'élèvent, celles de Stern, Schenburg, Rèche et des Lyonnais, contre une méthode impropre à faire disparaître le danger qu'elle prétend combattre. Ainsi donc, c'est surtout dans un but hygiénique et accessoirement thérapeutique qu'on utilise d'abord l'urotropine au cours de la fièvre typhoïde.

La question change de face avec M. Chauffard qui propose l'urotropine comme l'agent d'une médication pathogénique de la maladie. Il pense que, grâce à lui, on luttera mieux contre deux effets primordiaux de l'infection éberthienne que les autres modes du traitement laissent évoluer : la bacillocholie et la bacillurie.

Son exemple est suivi par un grand nombre d'auteurs : MM. Carnot et Baufle, Triboulet, Fiessinger pour nous en tenir aux auteurs français, confirment les heureux résultats de la méthode.

MM. Triboulet et Lévy utilisent les injections hypodermiques : quelques cas sérieux ont bénéficié, au point de vue durée et gravité de la maladie, des injections massives.

Un essai intéressant a été tenté par MM. Tribou-

let et Godlewski, pour utiliser l'urotropine en instillations intra-rectales, dans le traitement de la fièvre typhoïde. Ils ont noté à la suite, une rapide amélioration de l'état de quelques petits malades, se traduisant par le teint plus frais, plus coloré ; la langue plus humide, une courbe urinaire montant ostensiblement ; dans d'autres cas, les rémissions du stade amphibole étaient beaucoup plus longues qu'avec le seul traitement habituel.

C'est dans les mêmes circonstances que MM. Lœper, Grosdidier, ont inauguré leur méthode des injections intra-veineuses.

Scarlatine.

L'accord semble s'être fait sur l'efficacité du traitement préventif de la néphrite par l'urotropine.

Widowitz, sur 102 scarlatines auxquelles il administrait de l'urotropine, n'a pas constaté un seul cas de néphrite. Il donnait 0,05 à 0,50 suivant l'âge, trois jours au début et trois jours à partir de la troisième semaine (époque où la néphrite survient le plus souvent).

Watef, Patschkowski, Buttersach ont considérablement vu baisser le taux des néphrites et atténuer leur gravité.

M. Comby admet l'action efficace de l'usage préventif de l'urotropine dans la scarlatine.

Contre la complication déclarée il faut signaler les heureux résultats obtenus par MM. Triboulet et Godlewski, grâce à leur méthode des instillations recta-

les dans le traitement de néphrites subaiguës, à leur période d'état. Ces auteurs déclarent qu'il s'agit là d'une méthode de choix. MM. Lœper et Grosdidier ont utilisé aussi, dans le même cas, les injections intra-veineuses d'urotropine.

Grippe. Typhus exanthématique. Fièvre de Malte.

Il ne s'agit plus d'indications à proprement parler mais de tentatives isolées ou plutôt d'initiatives dues à quelques auteurs.

MM. Lœper et Grosdidier déclarent que « l'urotropine en injections intra-veineuses est le médicament de choix des formes simples et des formes toxiques de la grippe sans complications pulmonaires ».

Glatard, dans une communication à la Société Médicale des hôpitaux, insiste sur l'action « nettement antithermique » de ces injections intra-veineuses, qu'il a pu contrôler dans six cas de typhus exanthématique.

Baumel rapporte qu'il a traité, par des injections sous-cutanées d'urotropine, d'après la méthode de MM. Triboulet et Lévy, quelques cas de fièvre de Malte ; il déclare n'être pas convaincu de l'efficacité de la méthode dans ce cas particulier, pas plus que dans le traitement de la fièvre typhoïde.

Enfin, il y a lieu de mentionner les essais isolés de MM. Triboulet et Lévy au moyen des injections hypodermiques d'urotropine dans le traitement de la septicémie puerpérale de MM. Triboulet et Godlewski, dans celui d'états plus ou moins définis étiologiquement : embarras gastrique, ictère catarrhal

où la méthode des instillations intra-rectales leur a paru être la médication de choix ; de MM. Lœper et Wagner dans le traitement de quelques cas de tuberculose par les injections intra-veineuses d'urotropine.

Ayant analysé les indications de l'urotropine en médecine, nous aurons pour principal objet, dans ce travail, de montrer quel bénéfice peut en retirer la chirurgie.

Ses Modes d'Emploi

D'un point de vue général, les modes d'emploi de l'eurotropine nous offrent, en raccourci, un tableau de l'évolution de nos méthodes thérapeutiques ; à mesure que nos moyens d'actions se perfectionnent les formes sous lesquelles les médicaments sont introduits dans l'organisme, se modifient, s'améliorent et aussi se multiplient ; il en résulte un choix de méthodes que le médecin a à sa disposition, et qu'il peut, au gré des circonstances, pour ainsi dire, faire varier au moment de les utiliser ; cette remarquable souplesse de la thérapeutique moderne mise à la portée de tous les médecins, constitue un de ses progrès les plus évidents.

VOIE BUCCALE.

Ce mode d'administration de l'eurotropine a été le plus répandu, sans conteste possible. Avec des modalités que nous signalerons, c'est le seul que M. Netter emploie et recommande en 1920, à propos de l'encéphalite léthargique, parce qu'il a l'avantage sur les injections intra-veineuses « d'obtenir une présence aussi prolongée que possible du médicament,

dans la cavité arachnoïdienne », si on a le soin de fractionner les doses.

Sous quelles formes l'emploie-t-on ?

Nicolaïer préférait la *solution* préparée longtemps à l'avance et prise en parties égales, matin et soir, au cours des repas. D'après lui, le *cachet* serait un mauvais mode d'emploi parce que le médicament est ainsi mieux exposé à l'attaque du suc gastrique et que la décomposition partielle qui s'ensuit lui ôte de son efficacité.

Dose. — Il admet que la dose de 1 gr. à 1 gr. 50 par jour, pour un adulte est suffisante, qu'elle est sans inconvénient, et peut être indéfiniment prolongée. Aux enfants, il donne 0 gr. 50 à 1 gr. par jour, en trois ou quatre fois jusqu'à 10 ans ; 1 gr. à 1 gr. 50 au-dessus de 10 ans.

Orticoni et Guiard se rangent à son avis mais ils reconnaissent qu'on se sert communément du *cachet*.

M. Chauffard a élevé la dose journalière : il donne 2 à 3 gr. par doses fractionnées de 0 gr. 50.

Récemment, Pasteau a conseillé de diluer très fortement l'urotropine (1 gr. 50 par exemple dans un litre d'eau d'Evian, afin d'épargner à la muqueuse gastrique le contact d'une solution concentrée.

VOIE SOUS-CUTANÉE.

En 1913, MM. Triboulet et Lévy, ont été les premiers à en faire l'essai, dans le but de réaliser une ad-

ministration massive d'urotropine et d'accroître ainsi l'action thérapeutique du médicament.

Solution. — Ils ont employé deux solutions, l'une contenant 0,20 centigrammes d'urotropine, l'autre 0,40 centigrammes par centimètre cube, qu'on stérilisait en les maintenant pendant vingt minutes à 120°.

Dose. — La dose quotidiennement injectée était progressivement augmentée : d'abord 1 gr. 20, puis 2 gr. 40, 3 gr. 60, 4 gr. et même 5 et 6 gr. par jour. Il était préférable de faire usage de solution fraîche, ne datant pas plus de 24 heures.

Baumel a insisté de bonne heure sur les douleurs provoquées par ces injections sous-cutanées et c'est en effet le reproche presque unanime qu'on leur adresse comme, du reste, aux injections d'urotropine intra-musculaires.

INSTILLATIONS RECTALES.

Pour obvier à l'inconvénient douloureux des injections sous-cutanées et intra-musculaires, MM. Triboulet et Godlewski ont cherché à obtenir une absorption lente et continue par la muqueuse rectale de la solution thérapeutique d'urotropine.

Solution. — La solution est préparée avec du sérum glucosé à 47 % dans lequel on fait dissoudre une quantité d'urotropine variable suivant l'indication et le volume total du liquide à injecter quotidiennement.

MM. Triboulet et Godlewski conseillent de prescrire :

Urotropine..... 3 gr.

Sérum glucosé à 47 %..... 1 litre

M. P. E. Weill réduit de moitié le titre de la solution ; dans un litre d'eau bouillie tiède sucrée, il fait dissoudre 1 gr. 50 de formine.

Dose. — La dose habituelle est de 2 litres en 24 heures, elle peut être répétée pendant plusieurs jours consécutifs.

Mode d'emploi. — Après avoir donné une heure auparavant un lavement évacuateur, la sonde est profondément introduite pour prévenir les contractions intestinales. Le bock étant maintenu à 40 centimètres au-dessus du lit du malade, on règle le goutte à goutte soit au moyen d'une pince placée sur le tube, soit au moyen d'un nœud disposé à cet effet. Il s'écoule ainsi un demi-litre en deux heures et demi. Au bout de ce temps, on laisse le malade au repos pendant un temps égal et on recommence l'instillation, dans les mêmes conditions, de manière à instiller 2 à 3 litres dans les 24 heures.

Cette méthode, très bien supportée par les malades, n'en est pas moins un peu compliquée pour les besoins de la pratique courante et nécessite une surveillance constante, ce qui limite ses indications et la range parmi les moyens d'exception.

VOIE INTRA-VEINEUSE.

La technique des injections intra-veineuses est aujourd'hui trop connue pour que nous y insistions ici. Nous rappellerons seulement les doses à injecter par la voie intra-veineuse telles qu'elles ont été fixées par MM. Lœper et Grosdidier.

Solution. — Le taux de la solution est de 0,25 centigrammes d'urotropine par centimètre cube. Cette solution est préparée à froid ; elle est tyndallisée parce qu'elle supporte mal la stérilisation à 120°.

Dose. — La dose quotidienne est d'une injection de 5 cc³, soit une quantité de 1 gr. 25 d'urotropine par jour, administrée en une seule fois. Cette dose quotidienne peut être répétée d'abord tous les jours, puis tous les deux jours suivant les indications.

Dans les cas où l'on veut agir vite et notamment dans les angiocholites et d'une façon plus générale les infections hépato-biliaires, M. Castaigne a utilisé avec beaucoup de succès la dose de 2 et même 3 grammes d'urotropine en injections intra-veineuses.

HISTORIQUE DE LA MÉTHODE DES INJECTIONS INTRA-VEINEUSES. — SES INDICATIONS.

A MM. Lœper et Grosdidier revient le mérite d'avoir vulgarisé cette méthode qu'Ewart utilisait avant eux.

Il y a longtemps qu'Orticoni en a fait l'essai expérimental. « Les injections intra-veineuses d'urotropine, dit-il, ont toujours été bien supportées. Nous avons pu nous en rendre compte chez le chien, au-

quel nous avons injecté dans la veine fémorale une solution de 3 grammes. »

Fleig, dans ses recherches sur l'action vaso-motrice de l'urotropine au niveau du rein, utilise dans les mêmes conditions une solution à 5 % à la dose de 0,70 centigrammes à 1 gr. 50.

On le voit, l'idée s'attarde dans les laboratoires d'où les médecins n'éprouvent aucune hâte à l'en tirer. MM. Triboulet, Lévy jugent que « la diffusibilité extraordinairement rapide de l'urotropine rend inutiles les injections intra-veineuses » que pour ce motif « ils n'ont jamais essayées ». M. Netter demeure un partisan déterminé de l'administration du médicament par la voie buccale, comme l'ont été Nicolaïer, Bardet, Crowe et Chauffard et il justifie son attitude par la même raison.

En substituant à la voie hypodermique, impraticable, la voie intra-veineuse, MM. Lœper et Grosdidier annoncent « qu'elle a l'avantage d'une tolérance parfaite et qu'elle peut présenter, en outre, celui d'une action plus rapide et plus complète ». De leurs premiers essais thérapeutiques qui ont porté sur des infections diverses : Etats typhoïdes, broncho-pneumonies et pneumonies, lésions rénales, infections hépatiques, ils concluent que dans la grande majorité des cas les résultats « furent très favorables et dans tous, même dans ceux qui ont été moins bien influencés, l'urotropine agit « sur la température, sur l'état général et le fonctionnement rénal ». En conséquence, les auteurs affirment que « les résultats de

l'injection intra-veineuse d'urotropine sont infiniment supérieurs à ceux de l'injection hypodermique ou de l'ingestion buccale. Toujours, l'urotropine exerce ainsi une triple action : antiseptique, sédative et diurétique. »

Indications de la voie intra-veineuse.

Nous avons déjà eu l'occasion de signaler dans quelles affections la méthode a été appliquée. Nous nous bornerons donc à rappeler que MM. Lœper et Grosdidier l'utilisent dans le traitement de la grippe, de la pleurésie séro-fibrineuse ; Glatard dans le typhus exanthématique. Le caractère épidémique de l'encéphalite léthargique a tôt fait recourir les médecins à l'emploi d'un « bactéricide général exerçant son action sur les centres nerveux », d'après les termes qui ont servi à M. Netter pour désigner l'urotropine. Parmi les auteurs qui ont suivi son conseil, beaucoup ne se sont pas laissés arrêter par ses préventions contre l'emploi des injections intra-veineuses. En 1919, M. J. Lhermitte ; en 1920, MM. Widal, A. Salmon, à Paris ; MM. Pic, P. Courmont, Cade et Ardisson, Bériel et Branche, Mouriquand, Rebattu, Chablier à Lyon, MM. Bosc à Montpellier, Deneschau à Angers, André Delteil et Raymond à Alger ont mis en œuvre cette méthode avec des résultats non concordants. Tandis que M. Widal lui dénie toute action utile, dans la grande majorité des cas, les auteurs que nous venons de citer n'hésitent pas à reconnaître qu'elle a eu presque toujours une influen-

ce heureuse et lui attribuent une part prépondérante dans leurs succès.

Voilà les faits : MM. Lœper et Grosdidier nous apportent une méthode qui dans des infections diverses s'affirme par des résultats constants et d'une nature telle que le cours de ces infections ne peut être qu'heureusement influencé.

Or, le chirurgien se trouve lui aussi quelquefois en présence d'infections généralisées ; il est dès lors raisonnable d'admettre que dans ces cas, il doit emprunter les armes de l'arsenal médical. H. P. Achard a eu le mérite de réaliser cette idée quand il a fait bénéficier des avantages de la méthode des injections intra-veineuses d'urotropine quelques blessés de guerre, présentant des septicémies consécutives à des fracas osseux des membres ou à des plaies étendues. Sa tentative n'est pas absolument neuve puisqu'il a eu des précurseurs qui ont employé avant lui l'urotropine en chirurgie. Nous savons en effet que Guiard préconisait son emploi à titre préventif avant les opérations devant porter sur l'appareil urinaire et dans les suites opératoires pour prévenir l'infection ; Crowe l'utilisait de même dans les affections des voies biliaires et Cushing dans les interventions crâniennes. Mais l'intérêt d'une semblable initiative demeure, car son originalité réside dans le choix d'une bonne méthode et dans l'application judicieuse qui en a été faite.

Observations

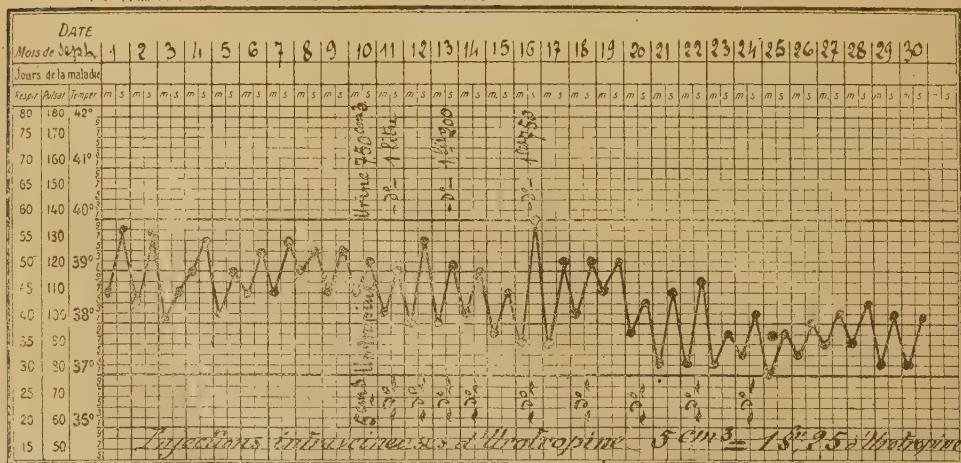
OBSERVATION I

H... Auguste, 25 ans.

Blessé le 19 août 1918, entre à l'hôpital 11 avec le diagnostic de : Fracas osseux de la cuisse gauche par éclats d'obus.

Le 23 août 1918, il est opéré : l'intervention consiste en un large débridement des parties molles et en ablation des esquilles osseuses qui sont libres au niveau du foyer de fracture. On fait une incision postérieure pour assurer le drainage. La jambe est mise en extension continue

M



et suspendue dans un appareil de Blake. La plaie est traitée par l'irrigation au Dakin.

Le blessé est profondément infecté, et présente un état général grave. Il fait un abcès métastatique au niveau de la nuque, abcès qu'on est obligé d'inciser le 30 août. Malgré cela la température reste élevée et pendant 10 jours oscille autour de 39°.

On commence alors à lui faire une série d'injections intra-veineuses d'urotropine, d'abord pendant 5 jours, à raison d'une par jour; on remarque une diminution progressive de la température et une diurèse marquée. Les urines qui étaient de 750 cc³ par jour passent successivement à 1.000, puis 1.200, puis 1.750.

Le 16 septembre une élévation de température s'étant produite, on recommence une nouvelle série de 5 injections espacées de 2 jours en 2 jours. Et la température qui était montée à 40, descend de plus de 2°, entre 37 et 38.

L'état du blessé s'améliore progressivement. On voit diminuer peu à peu la suppuration abondante de la cuisse. La consolidation est obtenue 2 mois après. Il persiste cependant une fistule. Le blessé est évacué le 15 janvier 1919, consolidé mais gardant une fistule.

OBSERVATION II

K. L..., 25 ans.

Blessé le 3 octobre 1918, entre à l'hôpital le 7 octobre, avec le diagnostic suivant :

1°) Plaie par éclat d'obus de la face antérieure de la cuisse droite, vaste délabrement musculaire. Plaie infectée, très mauvaise odeur, pas de gaz. Pas de projectiles.

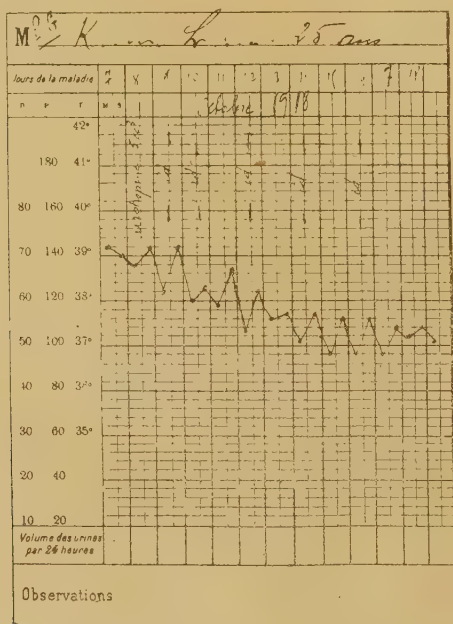
2°) Plaie par éclat d'obus du mollet gauche.

3°). Nombreuses plaies superficielles de la main gauche et des jambes. Le blessé a une température de 39° à son entrée.

Il est opéré le jour même. On procède au débridement et au nettoyage de la plaie de la cuisse. L'exploration du membre ne révèle pas de lésion osseuse.

Le projectile du mollet gauche est extrait sous l'écran.

Nettoyage et débridement des plaies superficielles ; la plaie de la cuisse est traitée par l'irrigation au Dakin.



ne fait plus que 2 injections, le 14 et le 16, la température étant redevenue presque normale.

Pendant toute la durée de cette phase aiguë, les pansements de la plaie de la cuisse ont été renouvelés chaque jour et l'irrigation au Dakin maintenue.

Les injections n'ont donné lieu à aucune réaction locale.

L'état de la plaie de la cuisse est satisfaisant à partir du 20 octobre 1918.

Le blessé est évacué en bonne voie de guérison le 7 novembre 1918.

OBSERVATION III

L. H., 20 ans.

Blessé par éclats d'obus le 15 septembre 1918, entre à l'hôpital avec le diagnostic de : Fracture ouverte de la cuisse droite.

Le 17 septembre 1918 on débride largement la plaie déjà infectée et donnant une mauvaise odeur ; on pratique une contre-ouverture postérieure de drainage, on enlève les esquilles libres. Le membre est mis dans un cadre d'Alquier.

On établit l'irrigation de la plaie de la cuisse au Dakin.

Le blessé présente une oligurie notable : 750 cc³. On commence une série d'injections intra-veineuses d'urotropine, le lendemain, qu'on poursuit le 19, 21, 23, 25 septembre. On note une élévation croissante de diurèse qui de 750 cc³ le 18, passe à 1.000 le 19, 1.500 le 20, 2.500 le 21, 2.000 le 22.

A partir du 28 septembre, la plaie a un aspect satisfaisant. Le blessé est évacué en bonne voie de guérison, le 19 octobre 1918.

OBSERVATION IV

P. M.,, 21 ans.

Blessé le 26 septembre 1918, par éclats d'obus, entre à l'hôpital avec le diagnostic suivant :

1^o) Fracture ouverte de la cuisse gauche.

2^o) Nombreuses plaies superficielles de la jambe gauche.

On intervient le 28 : on débride et après ablation d'eschilles osseuse libres on draine la plaie de la cuisse. On nettoie les plaies de la jambe et on enlève les projectiles. Puis, le membre est mis dans un appareil d'Alquier et on établit l'irrigation de la plaie de la cuisse au Dakin.

Le 29, on commence une série d'injections d'urotropine intra-veineuses, on la poursuit le 30, le 1^{er} octobre, le 3 et le 5 octobre. On ne note aucune réaction ni locale ni générale à la suite de ces injections.

L'état du blessé est satisfaisant à partir du 10 octobre.

On l'évacue sur l'intérieur quelques jours plus tard.

OBSERVATION V

G... Lucienne, 7 ans.

Vient consulter le 1^{er} mars pour un début d'écoulement de l'oreille gauche, sans phénomènes généraux. Pas de fièvre, pas de douleur vive. On ne trouve aucune cause apparente à cet écoulement : pas d'angine, pas de grippe.

Le 5 mars, en même temps qu'on voit l'écoulement s'arrêter, apparaissent des troubles de l'état général : Fièvre, douleur rétro-auriculaire. Le 7 mars, la petite malade se plaint de céphalée. Pas de vomissements. Le 8

et l'on découvre un abcès intra-cérébral. On fait un large évidemment réunissant l'abcès et la mastoïde. Pansement à la mèche iodoformée.

Le lendemain la température monte à 40.

On fait une injection intra-veineuse de 1 cc³ d'urotropine, soit 0,25 centigrammes et on change les mèches.

Le 11 on fait 2 cc³ soit 0,50 centigrammes d'urotropine, on refait le pansement et on pratique une ponction lombaire, qui donne un liquide clair et hypertendu. La somnolence continue.

Le 12, on refait une injection d'urotropine et le pansement. L'état général est devenu très mauvais. Dans la soirée la petite malade a des crises convulsives.

Le 13, injection d'urotropine. On fait une nouvelle ponction lombaire qui donne un liquide trouble et hypertendu. La malade tombe dans le coma et meurt dans la soirée.

OBSERVATION VI

Gr... Aimé, 263^e régiment d'infanterie.

Blessé le 19 avril 1918, à 9 heures, entre à l'Auto-chir. 22, le même jour avec le diagnostic de : vastes plaies des deux cuisses et des 2 fesses par éclats d'obus.

A l'intervention qui a lieu à 23 heures, le 19, on note :

1) Deux plaies en sillon de la face postérieure de la cuisse droite ; l'orifice de sortie du projectile est au niveau des adducteurs : la plus grande partie des adducteurs est mâchonnée et formé une masse grise, sanieuse ; on excise le tout.

2) Une vaste plaie en sillon de la cuisse et de la fesse gauche : tous les muscles de la face postérieure de la cuisse

se sont arrachés ; les bords de la plaie sont sanieux, déchiquetés ; le sciatique à nu et disséqué dans la plaie par un gros éclat qu'on enlève ; on voit l'articulation coxo-fémorale. On excise presque tous les muscles ; on ne fait pas de sutures : lavages à l'éther, pansement à plat.

Le blessé est dans un état de shock prononcé : pouls filant, tension basse ; on pratique des injections de sérum et d'huile camphrée à haute dose.

Le 20 : injection intra-veineuse de sérum bicarbonaté ; aucun résultat.

Le 21 : injection intra-veineuse d'urotropine : pas de résultat appréciable.

Le blessé meurt le 22, à 14 heures, sans être sorti de son état de shock.

OBSERVATION VII.

Gil... Alfred, 56^e régiment d'infanterie.

Blessé le 29 avril 1918, entre à l'Auto-chir. 22, le même jour, porteur d'un garrot très serré à la racine de la cuisse droite, avec le diagnostic de : plaie transfixiante de la cuisse droite, au tiers moyen, par éclats d'obus.

A l'intervention qui a lieu à 21 heures, le 29, on note :

Le membre est complètement ischémié ; hématome volumineux ; section de la veine fémorale, artère intacte. On procède à l'excision des bords de la plaie et à la ligature de la veine. On ne fait pas de sutures. Pansement à plat.

Blessé très gravement shocké. On pratique des injections de sérum et d'huile camphrée à haute dose.

Le 30, l'état de shock persiste : on fait des injections de sérum intra-veineuses, d'huile camphrée et de strychnine ; le soir, une injection intra-veineuse d'urotropine.

Le 1^{er} mai, dans la matinée, amélioration apparente,

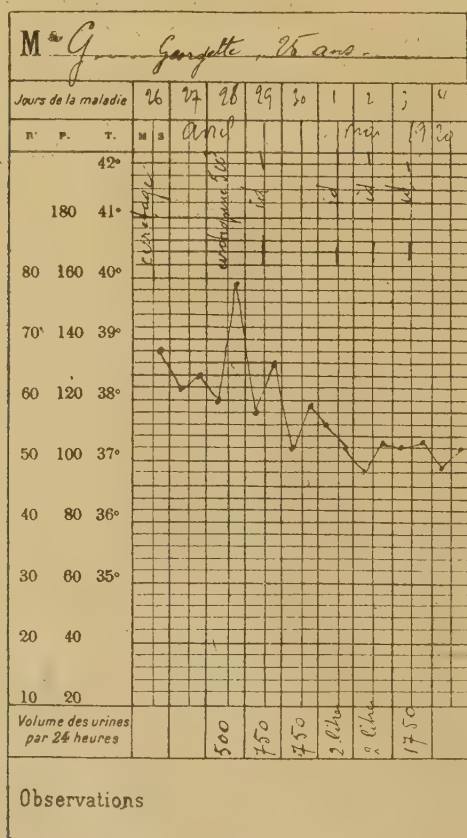
mais des vomissements verts surviennent, abondants ; le poulx file de plus en plus, le blessé meurt à 15 heures.

OBSERVATION VIII

G... Georgette, 25 ans, domestique.

Ne présente pas d'antécédents pathologiques.

Elle entre à l'hôpital, le 24 avril 1920, pour une fausse couche de 2 mois et demi.



On pratique un curettage, le 26 avril, qui ramène des débris et du sang ; pas de pus, pas d'odeur. On le fait suivre d'un lavage intra-utérin.

La courbe thermique fléchit d'un degré en 2 jours, de 38,9 le 26, elle descend à 38°, le 28 au matin. Brusquement, le soir, élévation soudaine à 39,9, on fait une injection intra-veineuse d'urotropine qu'on renouvelle le 29; la chute de température se reproduit et s'accroît le 30. Mais pendant ce temps l'oligurie reste stationnaire ou plutôt la diurèse s'élève péniblement de 500 cc³ à 750 cc³. On reprend donc une nouvelle série de 3 injections intra-veineuses d'urotropine qui réalise l'effet cherché : diurèse abondante. 2.000 le 1^{er} et le 2, 1750 le 3 mai, tandis que la température oscille autour de 37°.

Les injections vaginales ont été faites tous les jours depuis le 26.

La malade sort guérie le 7 mai.

OBSERVATION IX

F. Marie, 27 ans.

Ne présente pas d'antécédents pathologiques et en particulier pas de signes de syphilis. Elle a eu, en 1914, un accouchement spontané normal avec enfant vivant. En 1917, elle a fait un avortement qui a présenté des complications et qui a nécessité un curettage.

Elle entre à l'hôpital le 24 avril 1920, en racontant qu'elle a fait, il y a 2 jours, un avortement au 3^e mois. Il est permis de supposer qu'il s'agit d'avortement provoqué. La malade a des pertes rougeâtres, ayant une odeur fétide, température 39°. On lui fait un curettage qui ramène de nombreux débris, curettage suivi d'écouvillo-

nage et d'une injection intra-utérine. On lui fait en même temps une injection intra-veineuse de 5 cc³ d'urotropine qui est répétée pendant 3 jours. La température descend et la malade sort le 20 avril.

OBSERVATION X

S... Julienne, 21 ans, domestique.

Vient à l'hôpital le 4 mai, en déclarant qu'elle a fait un avortement à 2 mois et demi, le 28 avril. Depuis lors elle a des pertes rougeâtres.

A l'entrée, elle a une température de 38,6 et des pertes rougeâtres sans odeur.

Le 4 mai, on fait un curettage qui ramène des débris nombreux et qui est suivi d'un lavage à l'eau oxygénée iodée. On fait une injection intra-veineuse d'urotropine qui est répétée pendant 4 jours.

La température tombe peu à peu et arrive à 37° le 10 mai.

Discussion

AFFECTIONS TRAITÉES PAR CETTE MÉTHODE :

D'après leurs traits distinctifs, nous divisons nos observations en 4 groupes :

- A. Observations I, II, III, IV.
- B. Observation V.
- C. Observations VI, VII.
- D. Observations VIII, IX, X.

Du groupe A relèvent des traumatismes multiples tels qu'on en rencontrera désormais rarement; du moins, il faut le souhaiter, dans la pratique courante. Déjà graves par eux-mêmes puisqu'il s'agit dans trois d'entre eux de fractures exposées, ils offrent de plus ce caractère commun d'être tous survenus dans des conditions essentiellement défavorables : celles de la blessure d'abord, reçue en pleine action, autrement dit à la suite de nombreuses privations et d'efforts prolongés, qui mettent l'organisme dans un état de moindre résistance ; celles du lieu qui ont entraîné constamment un long séjour sur le terrain et, par suite, un délai de plusieurs jours entre le moment de la blessure et celui de l'intervention ; autant de cir-

constances aggravantes, capables de favoriser l'infection et de multiplier les chances d'une évolution fâcheuse.

Nous mettons à part, en la rapprochant du groupe précédent, l'observation V qui a trait à une lésion suppurative de l'appareil auditif avec complications encéphaliques. Dans tous ces faits pathologiques il y a un même processus de suppuration intense qui doit les réunir. D'autre part, le cas relaté dans l'observation V se distingue par le siège spécial de ce processus.

Il y a lieu de rappeler, à ce propos, que Cushing a érigé, vers 1908, l'emploi de l'eurotropine, médicament très diffusible, en une méthode de traitement des méningites, diffuses ou locales et de leurs complications. A sa clinique, tous les trépanés étaient soumis, avant l'intervention et dans les suites opératoires, à la médication par voie buccale. M. Netter mentionne « qu'il réussit, en effet, à guérir ainsi un enfant, qui, à la suite de l'ablation d'une tumeur du cervelet, suivie de fistule, présentait une méningite suppurée ».

Au groupe C, figurent les observations VI et VII qui se rapportent à deux grands blessés des membres en état de shock. Ici, la situation est dominée, non plus par le danger de l'infection ou d'un trouble fonctionnel à échéance plus ou moins lointaine, mais par un risque vital qui succède immédiatement à une attrition profonde intéressant tout un segment de membre, ou à la section d'un gros vaisseau ; dans les

2 cas, il se produit une perte de sang abondante, un traumatisme nerveux, des réactions complexes qui se traduisent par un épuisement rapide et profond de l'organisme.

Enfin, nous avons réuni dans le groupe D (observations VIII, IX, X) trois cas d'infection utérine.

De ces considérations générales qui nous ont guidé dans le classement de nos observations, il faut retenir que nous avons utilisé les injections intra-veineuses d'urétropine dans le traitement :

1° De phénomènes infectieux qui se sont produits au cours du traitement de fracas osseux des membres.

2° De complications suppurées, méningitique et encéphalique, d'une otite moyenne.

3° De l'état de shock.

4° D'accidents infectieux utérins.

EFFETS DU TRAITEMENT.

Quels effets avons-nous obtenus de ce traitement?

Pour MM. Lœper et Grosdidier, la méthode des injections intra-veineuses donne 3 effets constants : elles abaissent la fièvre, améliorent l'état général, augmentent la diurèse : action antipyrétique, sédative, diurétique.

Action diurétique. — La lecture de l'observation I montre que chez un grand traumatisé profondément infecté, l'action diurétique a été la première à se ma-

nifester sous l'influence du traitement urotropinique. Le taux urinaire était de 750 cc³ le 10 septembre ; dès le lendemain, après 2 injections, il s'élève à 1 litre ; le 13, 4^e injection, il passe à 1200 cc³ et le 16, il atteint 1750 cc³, après la 6^e injection.

Même résultat dans l'observation III : ici, il s'agit aussi d'un grand blessé présentant une oligurie notable : 750 cc³ le 17 septembre. On commence une série d'injections le 18, que l'on poursuit les 19, 21, 23, 25 septembre. On note une élévation croissante de la diurèse qui de 750 cc³ passe à 1.000 le 19 ; 1500, le 20 ; 2500, le 21 ; 2.000 le 22.

Observation VII : dans ce cas, contrairement à ce qu'on a observé dans l'observation I, l'action diurétique se déclanche en même temps que l'action antithermique, mais ses manifestations sont plus brusques, moins progressives : le 28 avril, 500 cc³ ; le lendemain, 2^e injection, 750 cc³ ; le 20, 750 encore ; mais soudain, le 21, on note une véritable débâcle qui se chiffre par 2 litres, après la 3^e injection ; le 22, 2.000 ; 1.750 le 23.

Ces exemples confirment nettement l'opinion de MM. Lœper et Grosdidier : les injections intra-veineuses d'urotropine ont une action diurétique certaine, constante, qui se manifeste souvent dès la première injection, et qui est progressive dans la plupart des cas. A ce titre, l'urotropine est un agent désintoxicant ; comme, d'autre part, elle n'est pas toxique par elle-même, elle présente donc un double avantage qui rend son emploi particulièrement inté-

ressant dans le traitement des infections de l'organisme consécutives aux traumatismes.

Action antithermique. — Incidemment nous avons déjà signalé son action antithermique. Chez notre premier blessé, pendant les dix premiers jours du mois de septembre, la température a oscillé autour de 39,5 avec une faible rémission matinale de quelques dixièmes de degrés. A partir du 10 septembre, c'est-à-dire dès le début du traitement, les rémissions se font nettement plus importantes : 1 degré, 1 degré et demi, tandis que la courbe oscille entre 38 et 39,2 où elle va se maintenir sauf de rares intermittences, pendant les 9 jours suivants. Le 20, 8^e injection, la courbe descend au-dessous de 39, qu'elle n'atteindra plus, tandis que les rémissions de plus en plus fortes la rapprochent insensiblement de la normale.

La 2^e observation paraît plus démonstrative de l'action antithermique de l'urotropine intra-veineuse ; la courbe de la température a le tracé d'une chute en lysis ; en 6 jours, elle s'abaisse de 39 à la normale, avec deux paliers, le 3^e et le 5^e jour. Une série de 6 injections a été suffisante pour obtenir ce résultat.

Par contre, la courbe de l'observation V, ne montre aucun fléchissement ; elle garde absolument les caractères de la septicémie. Il est vrai que dans ce cas, la dose d'urotropine est faible : 0,25 centigr. le premier jour ; 0,50 centigr. les trois autres ; en tout cas, il n'y a pas de changement à relever à la suite de l'augmentation de la dose.

Dans l'observation VIII un fait est à retenir : à la suite du curettage qui a lieu le 26, la courbe thermique s'abaisse d'un degré en deux jours : de 38,9 elle descend à 38°, le 28 au matin, mais pour se relever brusquement le soir à 39°,9 tandis que la diurèse reste tout à fait minime. Les injections aussitôt entreprises amènent une chute rapide de la fièvre et, comme nous l'avons dit, provoquent une débâcle urinaire.

L'évolution rapidement favorable des cas relatés dans les observations IX et X tend à montrer que le stade de simple rétention a été à peine dépassé et qu'il ne s'agit pas, à proprement parler, d'infection vraie. Du reste, la sédation immédiate qui a suivi le curettage, comme c'est la règle chaque fois que la rétention seule est en jeu, est ici tellement évidente, que nous ne nous croyons pas autorisé à conclure à l'action favorable du traitement urotropinique. C'est tout au plus un essai qui mériterait peut-être d'être poursuivi dans les cas où l'infection, dépassant la muqueuse, envahit le tissu musculaire et menace les sinus ; ce serait une mesure préventive contre l'apparition de la phlébite puerpérale que MM. Rénon et Richet ont proposé de traiter par les injections intra-veineuses d'urotropine.

En résumé, l'action antithermique de la méthode de MM. Lœper, Grosdidier est réelle dans la plupart des cas ; elle est d'autant plus prompte à se manifester que l'infection est moins ancienne ; elle accompagne, en général, la diurèse, mais n'a pas ses ca-

ractères de constance, de rapidité, de progression régulière.

Son emploi dans l'état de shock. — On ne peut rien conclure des observations VI et VII, d'après le rôle qu'on a réservé à l'urotropine en injections intra-veineuses dans le traitement. L'essai de la méthode a été fait in extremis, de façon insuffisante (une seule injection) et après qu'on eut vainement essayé d'autres moyens.

Mais cependant il faut retenir que d'autres que nous ont pensé que les injections intra-veineuses d'urotropine pouvaient combattre l'état de shock (1) ; l'idée est logique et en conformité avec la pathogénie de cet état, survenant dans les plaies étendues, telle que l'a exposée M. Quenu. D'après cet auteur, l'état de shock est dû à un brusque déversement de toxines dans l'organisme traumatisé par l'intermédiaire du torrent circulatoire : une cause favorisante, ayant une influence considérable, est précisément le garrot qui a toujours constitué, hélas ! la seule ressource des éléments sanitaires avancés ; en raison de l'ischémie du membre consécutive à sa ligature, il se forme au-delà une accumulation de déchets, résultant de la vie des tissus du membre et de la pullulation des colonies microbiennes au niveau des plaies : quand on vient à lever la ligature, le sang reprenant

(1) Les observations VI et VII sont dues à l'obligation du docteur Didier.

possession des territoires ischémiés, entraîne tous ces produits et réalise l'intoxication de l'organisme.

Dans quelle mesure, l'urotropine, par ses propriétés, est-elle capable de s'opposer à l'élément toxique de l'état de shock ? Nos observations, pour les raisons que nous avons dites, ne répondent pas à cette question ; mais, à notre avis, il y a lieu de se souvenir de la suggestion qu'elles contiennent.

Valeur de la Méthode

Nos observations mettent bien en relief l'innocuité absolue de la méthode : toutes portent la mention « pas de réaction locale ni générale ».

Les injections intra-veineuses d'urotropine ne sont pas douloureuses : elles offrent ainsi un avantage considérable sur les injections hypodermiques et intra-musculaires qui, si elles ne vont pas jusqu'à provoquer, chez l'homme, des accidents nécrotiques, au point de la piqure, comme l'a observé Prothingham chez le cobaye, déterminent d'une façon constante une réaction locale pénible, difficilement acceptée par le malade, d'où l'obligation, quand on y a recours, de prévenir le patient et son entourage, suivant la recommandation de Baumié. Sur ce point, nous nous rangeons donc à l'avis de David qui classe l'urotropine au nombre des « produits caustiques et irritants, » à côté des arsenicaux, employés dans le traitement de la syphilis, médicaments injectables pour lesquels la voie intra-veineuse s'impose.

Nous n'avons pas observé non plus de réaction générale à la suite des injections intra-veineuses d'urotropine. MM. Triboulet et Lévy invoquaient, à titre de contre-indication à l'emploi de cette méthode les auto-expériences de Magiura, en reconnaissant

toutefois que cet auteur s'était servi de formol. En effet, à la suite d'injections avec une solution de formol au 1/1000, Magiura présenta de l'albuminurie, des douleurs abdominales, de la diarrhée, de l'hématurie et du catarrhe de toutes les muqueuses. Nous n'avons rien observé de semblable chez nos malades. Du reste, l'objection de MM. Triboulet et Lévy serait légitime si le mécanisme de l'action thérapeutique de l'urotropine résidait dans sa décomposition en ammoniacque et aldéhyde formique. Or, MM. Lœper et Grosdidier déclarent que leurs recherches n'ont jamais établi la présence de formol dans le sang ou dans les urines.

Dès 1902, Vindevogel concluait à peu près de la même façon : des très nombreuses expériences qu'il a faites sur des cobayes, des lapins et des chiens, Vindevogel déduit que l'urotropine semble ne pas se décomposer dans le sérum sanguin, que la mise en liberté d'aldéhyde formique se fait seulement dans les urines. Chez l'homme sain, il arrive à des résultats identiques et il précise que l'acidité des urines est toujours augmentée et que la décomposition en ammoniacque et aldéhyde formique a lieu au bout de trois heures de séjour dans la vessie. Ces données expérimentales, ajoute-t-il, viennent à l'appui de ce que pouvait déjà faire prévoir la connaissance des propriétés chimiques de l'urotropine : pour se décomposer, il est nécessaire que celle-ci se trouve dans un milieu acide et à une température voisine de la température normale du corps, soit 37° 5. Ces condi-

tions se trouvent réalisées dans les urines au niveau de la vessie : ainsi s'explique la décomposition contrôlée dans cet organe, après trois heures de séjour. Au contraire, dans les autres liquides de l'organisme, sang, lymphe, etc., tous milieux alcalins ou tout au moins neutres, il est peu probable qu'il puisse y avoir une mise en liberté d'aldéhyde formique : les expériences de Crowe et de Cushing sur le liquide céphalo-rachidien, celles de MM. Chauffard et Grigant sur la tête, celles de MM. Lœper et Grosdidier sur le sang, mettant en évidence partout l'urotropine, confirment en tous points les hypothèses de Vindevogel.

De l'ensemble de ces faits, il semble bien résulter que l'urotropine agit par elle-même sans subir de modification chimique. Nous avons vu que Nicolaïer s'est inquiété du passage de l'urotropine dans l'estomac, où se trouvent réunies, comme dans la vessie, les conditions nécessaires et suffisantes à sa décomposition ; pour tourner la difficulté, il conseille d'administrer le médicament en solution ; Vindevogel pense qu'il suffit de le faire prendre en dehors de la digestion. Nous croyons que la méthode des injections intra-veineuses atteint exactement le but cherché par ces auteurs ; elle permet de porter l'urotropine directement dans un milieu neutre, le sang ; le médicament est donc intégralement absorbé, sans subir de modification chimique, dès lors son action est massive et totale.

Conclusions

1) Les injections intra-veineuses d'urotropine permettent d'utiliser ce médicament, très diffusible, à dose massive et d'obtenir des résultats extrêmement rapides.

2) Leur emploi est surtout indiqué dans les états infectieux consécutifs à des plaies étendues des membres et même dans toutes les infections d'ordre chirurgical. Dans ces cas, on obtient :

a) Une action diurétique certaine dès les premières injections ;

b) Une action antithermique, peut-être moins immédiate, mais réelle.

3) L'injection intra-veineuse d'urotropine à la dose quotidienne de 1 gr. 25 dans 5 centimètres cubes d'eau distillée, n'expose à aucune réaction locale ni générale.

Vu le Doyen,

ROGER.

Vu le Président,

PAUL CARNOT.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

APPELL

Bibliographie

- H. P. ACHARD. — Notes sur l'emploi en chirurgie générale des injections intra-veineuses d'urotropine. (*Progrès médical*, 16 novembre 1918).
- ARDIN-DELTEIL et RAYNAUD. — Foyer épidémique d'encéphalite léthargique à Alger (*Bull. Soc. Med. Hôp. Paris*, mars 1920).
- BARDET G. — Recherches sur l'action thérapeutique de quelques dérivés du Formol (Les nouveaux remèdes, 1854).
- Avantages thérapeutiques de la base hexaméthylène tetramine ou Formine (*Bull. de Thérap.*, Paris, 1901, cxli, 371-376).
- BAUMEL J. — L'urotropine en injections hypodermiques dans le traitement de la fièvre typhoïde et de la fièvre de Malte ; quelques résultats personnels (*Bull. gen. de Therap.*, Paris 1914, clxviii, 617-624).
- BEHRING F. — Quelques nouveaux remèdes (Thérapie der Gegenwart, liv. 7, 1904).
- BERIEL et BRANCHE. — L'encéphalite léthargique (*Journal Méd.*, Lyon, mars 1920).
- BLUM. — L'encéphalite léthargique (*Paris Méd.*, mars 1920).
- BOSC. — L'encéphalite léthargique (*Gazette Hôp.*, avril 1920).
- BREWER G. — Quelques observations sur l'emploi de l'u-

- rotropine dans la pyurie (*Journ. of cutan. and gen. urin. diseases*, New-York, Bd XVI, novembre 1898).
- BRIDGE. — Fièvre typhoïde (*The clinical Review*, septembre 1902).
- BROWN TH. — Hématurie causée par l'administration d'urotropine (*Bristish Med. Journ.*, juin 1901).
- BRUCK ERICH. — Etudes expérimentales sur l'action de l'urotropine et de la neuratropine (*Thèse de Breslau*, 1903).
- BURNAM C. F. — Recherches expérimentales sur la valeur de l'urotropine et de ses dérivés (*Trans. Amer. Urol. Assoc.*, Brookline, 1912, vi, 286-304).
- BUSCHKE. — Affections inflammatoires de la muqueuse des voies urinaires (Referat in der Dermatologischen Zeitschrift, 1899, Bd VI, Heft I).
- BUSING. — Un cas d'élimination prolongée du bacille typhique par les urines. (*Deutsche Med. Woch.*, 1902, n° 25).
- BUTTERSACH. — L'urotropine dans la scarlatine comme préventif de la néphrite (*Deutsches Archiv. für Klin. Med.*, t. 80, p. 356).
- BUTTLEROW. — Sur un nouveau dérivé du méthane. (*Annalen der Chemie und Pharmacie*, Bd. 115, S. 322).
- CADE et ARDISSON. — Encéphalites traitées par l'urotropine (*Bull. Société Médicale des Hôpitaux*, Lyon, février 1920).
- CAMMIDGE. — L'urotropine comme antiseptique urinaire (*Bristish Med. Journ.*, mars 1900).
- L'urotropine comme antiseptique urinaire (*The Lancet*, janvier 1901).
- CANALI et AVANZINI. — Influence de l'urotropine dans la diathèse urique (*Medico. Chirurg. Gesellschaft zu Parma Münchener Med. Woch.*, n° 46, 1900).

CASPER L. — Propriétés et indications de l'urotropine (*Deutsche Med. Woch.*, 1897, n° 45).

— Observations expérimentales et cliniques sur l'urotropine: (*Monatsberichte über die Gesamtleistungen auf dem Gebiet e. der kronkheiten der Harn und sexualapparates*, Bd. III, n° 1, 1898).

CASTAIGNE et PAILLARD. — Sur quelques médications récentes de la fièvre typhoïde (*Journ. Méd. Français*, octobre 1913, p. 453).

CASTAIGNE et NOEL FESSINGER. — Les maladies du foie et des voies biliaires.

CHALIER. — Encéphalite traitée par l'urotropine (*Soc. Méd. Hôp. Lyon, Bull.*, avril 20).

CHAUFFARD. — L'urotropine dans le traitement des infections biliaires aiguës et de la fièvre typhoïde (*Semaine Médicale*, 8 mars 1911).

CHETWOOD. — Quelques observations sur l'emploi de l'urotropine dans la pyurie (*Journ. of cutan. am. genito-urin. diseases*, New-York, mai 1901).

COHN J. — Expériences thérapeutiques sur l'urotropine. (*Berliner Klin. Woch.*, 1897, n° 42).

COON G. — L'urotropine (*Northwes. Lancet*, 15 j. 1899).

COMBZ. — Encéphalite à forme ambulatoire traitée par l'urotropine (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, mars 1920).

P. COURIMONT. — Encéphalite traitée par l'urotropine (*Soc. Méd. Hôp. Lyon, Bull.* Février 1920).

CREL. — Traitement de la cystite gonorrhéique (*The Med. Summary*, juillet 1900).

CROWE S. J. — Sur l'élimination de l'urotropine dans la bile et le suc pancréatique. (*Arch. internat. de pharmacodyn.*, Brux. et Paris, 1908, XVIII, 315-325).

CURSHMANN. — *Münchener Med. Woch.*, 1900.

- CZYNIANSKI. — L'action de l'urotropine comme antiseptique de l'urine (*All. Wiener Med. Zeitung*, 1902, n° 38).
- DALTON. — L'urotropine dans les affections du canal urétral postérieur (*Therapist*, octobre 1899).
- DAVID A. — Les injections intra-veineuses (*Journ. des Sciences Med.*, Lille, 4 avril 1920).
- DENESCHAU. — L'encéphalite léthargique (*Bull. Med.*, janvier 1920).
- DRAKE-BROCKMANN. — Remarques sur la valeur de l'urotropine et son application pratique comme antiseptique urinaire (*The Lancet*, juin 1900).
- DRUMON. — Lettre du 23 mai 1900, Augsbourg (Bavière).
- DUPUY DE FRENELLE et PAYCHÈRE. — Traitement des plaies de guerre par l'urotropine (Réunion Méd. Chirurg. IV^e année, janvier 1918).
- EHRMANN S. — L'urotropine dans les traitements des maladies bactériennes des voies urinaires (*Wiener Méd. Presse*, juin 1899).
- ELLINGWOOD. — L'urotropine dans le traitement de la cystite. (*Chicago Méd. Times*, janvier 1901).
- ELLIOT A. — Antiseptiques urinaires de la cystite (*The North. American Practitioner*, n° 10, octobre 1897).
- FALK K. G. et SUGIURA K. — L'élimination de l'urotropine témoin du fonctionnement rénal (S. Pharmacol. et Exper. Therap., Balt, 1917, ix, 241-245).
- FENTON. — Remarques cliniques sur l'emploi de l'urotropine dans la pyurie (*New England Méd. Month.*, octobre 1902).
- FLEIG C. — Action vaso-motrice de l'urotropine sur le rein (Comp. Rend. Soc. de Biol., Paris, 1907, LXIII, 401-403).

- FLEXNER J. A. — L'urotropine (*Amer. Practit. and. News*, Louisville, décembre 1895).
- FOSTER. — Prophylaxie et traitement de la cystite (*Saint-Paul Méd. Journ.*, 1900).
- VON FRISCH. — Quatre cents opérations de la pierre vésicale (*Wien. Klin. Woch.*, 1902, n^{os} 13 et 15).
- FUCHS. — L'action de l'urotropine contre la bactériurie typhique (*Wien. Klin. Woch.*, 1902).
- GARDIES. — Lettre sur l'action de l'urotropine dans un cas d'urethro-cystite chronique (Toulon, février 1901).
- GERHARDT. — Le traitement des maladies infectieuses (Bibliot. de Coler. Saminbug. von Werken aus dem Berichte des Medicinischen).
- GLATARD. — Les injections intra-veineuses d'urotropine dans le traitement du typhus exanthématique (Soc. Med. Hôp., Paris, juin 1919).
- GOLDBERG B. — L'urotropine dans le traitement de la cystite (*Centralblatt für inn. Med.*, juillet 1900).
- Action et effets secondaires des nouveaux antiseptiques de l'urine (Urotropine, helmithol, hétraline) (*Centralblatt für inn. Med.*, n^o 22, 1904).
- GOTZL ET SALUS. — L'action de l'urotropine (*Prager Med. Woch.*, juillet-août 1901).
- L'action de l'urotropine (*Zeitschrift für Klin. Med.*, 1902, vol. 45, liv. 5-6).
- GRADK H. S. — L'élimination de l'urotropine à l'intérieur de la chambre antérieure de l'œil (*Ophthalm. Rec.*, Chicago 1911, XX, 110-113).
- GROSDIDIER. — Thèse de Nancy, 1919 : Les injections intra-veineuses d'urotropine dans les pleurésies séro-fibrineuses.
- GROSEGLICK. — Sur la valeur de l'urotropine dans les maladies infectieuses des voies urinaires (*Medycyna*, 1899, n^{os} 42-43).

- La valeur médicale de l'urotropine (*Centralblatt für die Krankheiten der Harn- und Sexualorgane*, 1900, H. 5).
- GRUNFELD. — Une contribution à la thérapie de l'urotropine (*Acrztliche Central Zeitung*, 1902, n° 40).
- GUIARD (F. P.). — Les calculs phosphatiques de la vessie ; remarquable efficacité préventive de l'urotropine (*Ann. des mal. org. zen. urin.*, Paris, 1904, XXII, 961-1015).
- L'urotropine et l'helmitol ; leur action thérapeutique d'après les résultats des recherches expérimentales et des observations cliniques (*Ann. des mal. org. gen. urin.*, Paris 1905).
- GWYN. — La désinfection des urines dans la fièvre typhoïde (*Philadelphie Med. Journ.*, janvier 1901).
- HARE. — Les récents remèdes vraiment efficaces (*The therapeutic Gazette*, janvier 1900).
- HEIMANN H. — Pyélite chronique purulente traitée par l'urotropine (*New-York Medin. Monastsschrift*, octobre 1899).
- HEUBNER. — L'urotropine dans la médication infantile (*Thérapie der Gegenwart*, février 1899).
- Sur la pyélite chez l'enfant (*Münchener Med. Woch.*, n° 5, 1900).
- HISS W. — Les dépôts d'acide urique dans le corps et les moyens de les dissoudre (*Thérapie der Gegenwart*, octobre 1901).
- HOFMANN. — La thérapie moderne de la cystite (*Franz. Deuticke*, Leipzig et Wien., 1901).
- HOLMES. — L'urotropine dans la cystite purulente (*The Dominion Med. Monthly and ontario Med. Journ.*, novembre 1898).
- HOWLAND G. — Cystite, ses causes et son traitement (*Med. News. New-York*, juillet 1899).

ISCHIKAWA ET KABAIKE. — De l'urine chargée de bacilles typhiques (*Tokio Iji Shinski*, septembre 1901).

IMPENS E. — La désinfection de l'urine (*Monatsberichte für Urologie*, t. VII, 1903).

JACOBOEUS. — Essais cliniques sur quelques nouveaux médicaments (*Medecinsk Selskab*, Copenhague, *Terapeutische Monatshifte*, décembre 1904, n° 12, p. 627-628).

JANET M. J. — Traitement de la bactériurie par l'urotropine (Congrès Internat. Méd., C. R., Paris 1900, Section Chir. urin. 319).

— Entérite et bactériurie (*Ann. des mal. des org. gen. urin.*, février 1903, n° 1).

— Le camphorate d'urotropine (*An. Franç. d'urol. verb.*, 1908, Paris 1909, XII, 239).

JEANBRAU. — L'urotropine contre la cystite des prostatiques (*Nouveau Montp. Méd.*, n° 3, août 1899, p. 278).

JOURDANET. — Encéphalite traitée par l'urotropine (Soc. Méd. Hôp. Lyon, Bull., février 1920).

KELLY T. G. — Sur le traitement de la cystite par l'urotropine (*The Therapist*, octobre 1898).

KENTHE W. — L'atténuation des bactéries pathogènes, en particulier du typhus, par les médicaments (Thèse Heidelberg, 1902).

KEYES. — Expériences sur l'action de l'urotropine (*Deutsche Med. Zeit.*, juillet 1900).

KISTIAKOWSKI E. W. — Sur l'action de l'urotropine (*Med. Woch.*, Berlin, 1906, VII, 323).

KLEINTERER G. — Le traitement de la lithiase rénale (1904).

KNUTZ. — L'urotropine dans les affections des reins et de la vessie (*Psychiatrische Woch.*, n° 16, juillet 1899).

KOELER. — Rétrécissement de l'urèthre (*The Louisville*

Monthly Gynæc. and. obst. Journ., janvier 1899).

KROTOSZYNER. — Le traitement de l'hypertrophie prostatique. (*Amer. Journ. of Dermat. and gen. urin. diseases*, juillet 1899).

KUTNER R. — Les maladies gonorrhéiques de la vessie (*Berliner Klin. Woch.*, 1902, n° 20).

LABAT. — Les cystites dans la fièvre typhoïde (Thèse de Paris, 1902).

L. LEVY et A. LEMIERRE. — Un cas de cystite à bacilles d'Eberth et prophylaxie urinaire de la fièvre typhoïde (*Gaz. hebdom. de Méd. Chir.*, 1901, n° 98).

LEVISON F. — Comparaison des remèdes employés dans la diathèse urique (*Ugeskrift for Læger*, 1896, S. 1).

LHERMITE J. — L'encéphalite léthargique (*Ann. de Méd.*, 1919, T. VI, n° 4).

LOEBISCH W. F. — Un cas de pyélite calculaire traitée par l'urotropine (*Wien. Klin. Woch.*, n° 12, 1897).

— L'influence de l'urotropine sur la putréfaction intestinale (*Wien. Med. Presse*, 1901, nos 27-28).

LOEPER ET GROSDIDIER. — Injections intra-veineuses d'urotropine dans quelques infections (*Progrès Médical*, 31 août 1918).

— Injections intra-veineuses d'urotropine dans le traitement de la grippe (*Presse Médicale*, 23 décembre 1918).

— Injections intra-veineuses d'urotropine dans les pleurésies sero-fibrineuses (*Presse Médicale*, 23 décembre 1918).

LOEPER ET WAGNER. — Infections intra-veineuses d'urotropine dans quelques cas de tuberculose (*Presse Médicale*, 13 juin 1918).

LUBOWSKI. — L'urotropine et sa valeur thérapeutique.

- Vue d'ensemble 1894-1900 (*Allgm. Méd. Centralzeit*, 1902, n^{os} 32 et suivants).
- Vue d'ensemble sur la littérature de 1901 (*Id.*, 1902, n^{os} 93 et suivants).
- Vue d'ensemble sur la littérature de 1902 (*Id.*, 1904, n^{os} 22 et suivants).
- Vue d'ensemble sur la littérature (*Id.*, 1907, lxxvi, 332-350-364).
- MÉGÉE J. B. — L'urotropine dans la cystite (*Bull. of the Cleveland Gen. Hosp.*, n^o 1, janvier 1899).
- MILLER. — Prophylaxie de la fièvre typhoïde (*The Med. Fortnightly*, St-Louis, janvier 1900).
- MAHAUT. — Thèse de Lyon 1904.
- MOGLIE. — L'urotropine (*Il Policlinico*, Rome, janvier 1901).
- MOSSO ET PAOLETTI. — *Archiv. Ital. de Biol.*, n^o 4.
- MORTON H. — De la cystite (*New-York Med. Journ.*, mai 1900).
- MOURIQUAND. — Encéphalite traitée par l'urotropine. (*Soc. Med. Hôp. Bull.*, Lyon, février 1920).
- MUNCHHEIMER. — Discussion du rapport de Stern (*Allgm. Med. Centralz.*, 1902, n^o 2).
- MURCIA. — Note de chimie sur le formol et l'urotropine (*Rev. de Med. y chirurg. pract.*, Madrid 1904, lxiii, 260-267).
- MURPHY. — *Journ. of the Amer. Assoc. Med.*, mars 1902.
- NETTER. — Le traitement de l'encéphalite léthargique (Académie de Médecine, 30 mars 1920, *Bull.*, n^o 13).
- NEUFELD. — Sur la bactériurie dans la fièvre typhoïde (*Deutsche Med. Woch.*, 1900 n^o 51).
- NEUMAYER. — Discussion dans la critique du 14^e Congrès de médecine interne. (*Deutsche Med. Woch.*, 1896, n^o 424).

- La Thérapie de la diathèse urique (*Deutsche Med. Woch.*, 1858, n° 15).
- NEUMEISTER. — L'urotropine dans la gonorrhée chronique (*Med. Arena*, mai 1900).
- NICOLAÏER. — Sur l'emploi thérapeutique de l'urotropine (*Centralblatt für die Med. Wissenschaften*, n° 51, 1894).
- Sur l'emploi thérapeutique de l'urotropine (*Deutsche Med. Woch.*, n° 34, 1895).
- Sur le traitement de la cystite avec fermentation ammoniacale par l'urotropine (*Der azztilische Praktiker*, n° 12, 1897).
- Expériences cliniques sur l'urotropine (*Zeitschrift für Klin. Med.*, Bd 38, 1899).
- Etude expérimentale et clinique sur l'urotropine et l'helminthol (*Deutsche Archiv. für Klin. Med.*, Vol. LXXXI, 1904).
- NICOLET. — L'action de l'urotropine sur les maladies des voies urinaires et en particulier de la vessie (1901).
- ORGLER A. et ROSENFELD. — Traitement de la diathèse urique (*Centralblatt für urin. Medic.*, n° 2, 1896).
- ORLOWSKI. — L'urotropine dans la cystite (*Przeglad Lekarki*, n° 19, 1900).
- Recherches comparatives sur l'urotropine ; la piperazine, la lysidine, l'urécédine et le bicarbonate de soude dans la diathèse urique. (*Zeitschrift für Klin. Med.*, 1900, 3 und 4 Heft).
- ORTICONI B. — Contribution à l'étude de l'urotropine (Thèse de Lyon, 1904).
- PARK. — Bactériologie de la fièvre typhoïde (*Med. Record*, octobre 1899).
- PATSKROWSKI K. — L'urotropine comme prophylactique de la néphrite consécutive à la scarlatine (*Thé-*

- rap. *Monatsshefte*, décembre 1904, n° 12, p. 620-624).
- PETERSEN. — Le traitement de l'urétrite aiguë postérieure gonococcique (*The Med. News*, mai 1901).
- PETRUSCHKY. — Sur la présence en masse des bacilles typhiques dans l'urine des convalescents de la fièvre typhoïde (*Centralblatt f. Bakter. v. Parnoit*, Bd XXIII, n° 4, 1898).
- PFEIFFER. — Manuel de Thérapie des maladies internes par Penzolat et Stintzing (3^e édition, 1902, 2^e partie, p. 57).
- PIC. — Effets favorables du traitement de l'encéphalite léthargique par l'urotropine (Soc. Med. Hôp. Bull., Lyon, février 1920).
- POSNER. — Traitement interne du catarrhe de la vessie ; l'urotropine et ses remplaçants (*Berliner Klin. Woch.*, n° 2, janvier 1905, p. 41-43).
- REBATTU. — Encéphalite traitée par l'urotropine (Soc. Med. Hôp. Bull., Lyon, février 1920).
- RÈCHE. — L'influence des antiseptiques administrés par voie interne sur l'urine (Thèse de Breslau, 1902).
- RICHARDSON M. W. — La Bactériurie dans les cas de fièvre typhoïde (*Med. News*, novembre 1898).
- Sur la valeur de l'urotropine comme désinfectant de l'urine et sur son emploi dans la fièvre typhoïde (*The Journ. of experien. Med.*, 1899, New-York).
 - Sur la présence des bacilles typhiques dans l'urine et son danger pour la santé publique (*Journ. of the Monoch. Assoc. of Boards of Health*, juillet 1899).
 - Désinfection de l'urine typhique (*Americ. Med.*, mai 1901).
- RICHTER. — La Pyélite et la pyélo-néphrite (*Deutsche Klin.*, t. IV, 3^e partie, 117^e livraison).

ROYET. — Sur l'emploi favorable de l'urotropine au début des affections aiguës des voies respiratoires supérieures (*Lyon Médical*, 1907, CVIII, 1130-33).

SACHS O. — Etudes expérimentales sur les antiseptiques de l'urine (*Wiener Klin. Woch.*, 1902, n^{os} 17 et 18).

— Sur l'emploi de l'urotropine en Dermatologie (*Wiener Klin. Woch.*, 1912, XXV, 153-155).

SAINTON. — L'encéphalite léthargique (*Presse Médicale*, 23 septembre 1918).

SALMONT A. — Encéphalite léthargique traitée par l'urotropine (*Bull. Soc. Med. Hôp. Paris*, mars 1920).

SALZ. — Rapport sur 2 cas de cystite traités par l'urotropine (*The Therapist*, août 1899).

SCHILLER-HERMANN. — Rapport de quelques expériences sur l'urotropine (*Deutsch Med. Woch.*, 1899).

SCHMID (J.) et SCHRODER F. — Sur l'influence de l'urotropine au cours de la lactation (*Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Path. d. Stoffwechs.*, Berlin v. Wien., 1910, n. F., 129-131).

SCHUMANN. — Contribution au traitement de la cystite (*Medico*, 1902, n^o 36).

SCHUMBURG. — Désinfection de l'urine dans la bactériurie typhique au moyen de l'urotropine (*Deutsche Med. Woch.*, n^o 9, 1901).

SIMPSON-POLLOCK. — Action efficace de l'urotropine dans la pyélite, la cystite avec fréquence des mictions (*The Therapist*, 1901).

SMITH-MORTON. — Le bacille typhique et la fièvre typhoïde (*The Lancet*, mai-avril 1900, *British Med. Journ.*, avril 1900).

— De la véritable cystite typhique et de son traitement (*Monatsberichte für Urologie*, 1901).

STERN R. — Sur la désinfection interne (V. Leyden Festschrift, vol. I, 1902).

- STERNBERG W. — L'action de la formaldéhyde sur l'acide citrique (*Pharmagenbische Zeitung*, 1901, n° 101, p. 1.004).
- STOKES. — Etiologie et traitement de la cystite chronique (*Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, septembre 1902).
- STRAUSS A. — (Magyar Arvosck Lapja, n° 60 1902).
- SUFFLAN E. — Sur la valeur thérapeutique de l'urotropine (*Wien. Med. Blatter*, n° 28, juillet 1900).
- SUTER F. — L'urotropine (*Korrespondenzbl für Schwig. Arzte*, 1901, n° 2).
- SYMES. — L'urotropine dans les infections urinaires (*Bristol Med. Crirurg. Journ.*, mars 1902).
- TANAGO. — Traitement médicamenteux de la diathéseurique (*El Siglo Medico*, juin-juillet 1897).
- Etude sur l'infection urinaire et spécialement sur l'étiologie et le traitement de la cystite (*El Siglo Medico*, 1900).
- THOMPSON. — L'urotropine dans le traitement de certaines formes de maladies des organes génito-urinaires (*The Boston Med. and Surg. Journ.*, novembre 1899).
- THORNDIKE. — Emploi de l'urotropine dans les inflammations de la vessie (Boston).
- TRIBOULET ET LÉVY. — Les injections sous-cutanées d'urotropine dans le traitement de la fièvre typhoïde (*Presse Médicale*, 22 février 1913, Soc. de Thérap., 23 avril 1913).
- TRIBOULET ET GODLEWSKI. — L'urotropine ; son emploi par la méthode de l'instillation rectale (*Clinique*, Paris 1914, IX, 102-104).
- TUNNICLIFFE F. W. ROSENHEIM P. — La pipérazine comme dissolvant de l'acide urique : étude comparative (*The Lancet*, juillet 1898).
- VICARIO. — De la valeur comparée des principaux dissol-

- vants de l'acide urique (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, mars 1902).
- VIGNES H. — Action de l'urotropine sur le lait (*Bull. Soc. d'obstr. et de gynéc. de Paris*, 1912, I, 853-855).
- VINAY CH. — Traitement de la lithiase rénale (*Lyon Médical*, 3 janvier 1904).
- VINCENT H. — Le bacille typhique dans les urines (Société de Biologie, séance 4 mars 1903).
- VINDEVOGEL. — De l'urotropine (Soc. Roy. de Sc. Med. et Nat. de Brux., Bull., 1898, lvi, 40; Bull. 1902, fasc. 2, XI, 1-20).
- WANNIER A. — Etudes expérimentales sur l'action bactéricide de quelques antiseptiques de l'urine (*Centralblatt f. d. Kronskeiten der Harn- u. Sexualorgane*, 1901, n° 11).
- WARBRICK T. C. — L'antiseptie urinaire par l'urotropine : une observation (*Chicago M. Recorder*, 1905, XXVIII, 808).
- WATTEF. — Recherches sur quelques nouveaux médicaments (*Deutsche Med. Woch.*, 1903, n° 35).
- WATHEN. — La cystite (*Amer. Journ. of Dermal and gen. urin. disease*, juillet 1901).
- WEBER L. — Pyélonéphrite avec urine ammoniacale traitée avec succès par l'urotropine (*New-York Med. Monat.*, octobre 1899).
- WEIL M. P. E. — Le goutte à goutte sucré urotropiné dans le traitement des ictères (*Bulletin Médical*, 1920).
- WEITLANER. — Action de l'urotropine dans les cas de rétrécissement de l'urèthre (*Therap. Monatshefte*, décembre 1904, n° 12, p. 653).
- Urotropine et théocine (*Klin. therap.*, Wien, 1908, XV, 707-711).
- WIDAL. — Encéphalite traitée par l'urotropine (Soc. Med. Hôp. Paris, Bull., février 1920.).

- WIDOWITZ J. — L'urotropine comme prophylactique dans la néphrite scarlatineuse (*Wiener Klin. Woch.*, 1903, n° 40).
- WILCOX W. R. — Un nouveau désinfectant de l'urine (*The Med. News*, p. 20, novembre 1918).
- WILKINSON. — Le traitement de la blennorrhagie aiguë (*The Philadelphia Med. Journ.*, août 1902).
- WINSSELL J. T. — Phosphaturie. Son traitement par l'urotropine (*The Amer. Practict. and Nevos*, n° 12, 1896).
- WHITTAKER J. — Cas de pyonéphrite (*Boston Med. and chirurg. Journ.*, janvier 1899).
- ZANDY C. — Sur l'action prophylactique et curative de l'urotropine (*Deutsche Med. Woch.*, n° 37, 1900).
-

